Aus der medizinischen Abteilung des Inselspitals Bern
Chefarzt: Prof. *A. Schüpbach*

—

Das nephrotisch-hypertonische Syndrom bei Diabetes und die interkapilläre Glomerulosklerose von Kimmelstiel und Wilson

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae

der Universität Bern

Vorgelegt von

MARC AUROI

von Orvin (Kt. Bern)

Bern 1943

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Aus der medizinischen Abteilung des Inselspitals Bern
Chefarzt: Prof. *A. Schüpbach*

—

Das nephrotisch-hypertonische Syndrom bei Diabetes und die interkapilläre Glomerulosklerose von Kimmelstiel und Wilson

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae

der Universität Bern

Vorgelegt von

MARC AUROI

von Orvin (Kt. Bern)

Bern 1943

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. A. Schüpbach von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 12. Mai 1943.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. A. von Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
73. Jahrgang 1943, Nr. 33, Seite 989

Die Beobachtung eines eigenartigen nephrotisch-hypertonischen Syndroms bei leichtem Altersdiabetes, das nach dem klinischen Verhalten auf eine — später autoptisch bestätigte — interkapilläre Glomerulosklerose (*Kimmelstiel* und *Wilson*, 1936) bezogen wurde, gibt uns, da es sich hier um einen durchaus neuen Begriff handelt, den Anlaß, an Hand unserer Feststellungen, sowie der wenigen seit 1936 erschienenen Arbeiten, zu dieser Frage Stellung zu nehmen.

Einleitend skizziert ein kurzer Ueberblick unsere bisherigen Kenntnisse über *die Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und Nierenpathologie.*

1. *Durch den Diabetes bedingte Nierenveränderungen.*

a) *Nierenhypertrophie.* Es handelt sich um eine eigentliche Arbeitshypertrophie des Nierenepithels bei polyurischen Formen der Zuckerkrankheit, die bei anderen Formen der Polyurie ebenfalls beobachtet wird und somit für den Diabetes mellitus nicht als spezifisch betrachtet werden kann. Diese Hypertrophie findet nach unserem heutigen Wissen keinen klinisch faßbaren Ausdruck; *Fahr* nimmt zwar an, daß die Ueberanstrengung der Niere doch in gewissen Fällen zu einer renalen Zell- und damit wohl auch Funktionsschädigung führen könne.

b) *Degenerative Veränderungen an den Tubulusepithelien* mit Albuminurie und Zylindrurie (Komazylinder) finden sich als reversibler Zustand bei der diabetischen Azidose und im Koma. Eine Nephrose liegt aber nur im histologischen Sinne vor. Auch hier handelt es sich nicht um spezifische Veränderungen, denn die Albuminurie kann bei jeder Azidose auftreten und *Naegeli* fand Komazylinder auch bei Komata anderer Genese.

c) *Glykämische Speicherungsnephrose.* Die bekannteste Nierenveränderung beim Diabetes ist die zuerst von *Ebstein* und *Armanni* beschriebene und später von *Ehrlich* als Glykogenspeicherung gedeutete Vakuolisierung des Tubulusepithels. Diese Speicherung ist nach *Lubarsch* für die

Zuckerkrankheit durchaus charakteristisch und soll bei anderen Glykosurien nicht gefunden werden, was allerdings von einzelnen Autoren bestritten wird (Glykogenspeicherung bei Phloridzinintoxikation nach *v. Gierke*, bei Morphiumvergiftung nach *Klestadt*, bei Glykosurie jeder Genese überhaupt nach *Lichtwitz*, bei Hyperglykämie mit oder ohne Glykosurie nach *Diamantopoulos*).

Beim schweren lipämischen Diabetes ist mit der Glykogen- oft auch eine *Lipoidspeicherung* verbunden. Diese gibt der Niere das für Diabetes typische gelbliche Aussehen und bildet, zusammen mit der braungelben Verfärbung (Xanthose) des Schädeldaches, die ebenfalls durch Lipochromimprägnierung bedingt ist, den makroskopischen Autopsiehinweis auf die Existenz einer Zuckerkrankheit. Ob die glykämische und lipämische Speichernephrose (die letztere ist von der fettigen Epitheldegeneration streng zu trennen) eine renale Funktionseinbuße zur Folge haben können, ist zur Zeit nicht entschieden; jedenfalls sind ernste Störungen nicht zu erwarten (*Fahr*).

d) *Lipoidnephrose.* Verschiedene Autoren wie *Strümpell, Pasteur Vallery-Radot, Hueck* u. a. sind der Auffassung, daß für die Lipoidnephrose mit massiver Albuminurie, Hypoproteinämie und Oedemen neben anderen Faktoren (Infekten, endokrinen Störungen) auch dem Diabetes eine ätiologische Bedeutung zukommen könne. Hält man sich aber an die strengen diagnostischen Kriterien der Lipoidnephrose, so ist diese jedenfalls beim Diabetes so selten, daß ein zufälliges Zusammentreffen angenommen werden darf. *Volhard* hat z. B. nie eine echte Lipoidnephrose bei Diabetes gesehen, und auch *Falta* lehnt den Diabetes als ätiologisches Moment ab, obwohl er in seinem großen Material einzelne Nephrosen beobachten konnte. *Labbé* hat als *nephro-pankreatisches Syndrom* die Kombination von Nephrose und Diabetes beschrieben, aber die Tatsache, daß in einigen seiner Beobachtungen die Nephrose dem Diabetes vorausging, ist nicht geeignet, die ätiologische Bedeutung des Diabetes für die Entstehung der Lipoidnephrose zu stützen.

2. *Indirekt durch den Diabetes begünstigte Nierenveränderungen.*

a) Ein häufigeres Vorkommen der *Nephrosklerose* beim Diabetes gegenüber den Verhältnissen beim Nichtzuckerkranken wird nur von *Wilder*-Rochester bestritten, dagegen von *v. Noorden, Falta* und besonders von *Joslin* angenommen, der Nierensklerose bei $^3/_4$ (sic!) der Diabetiker über 45 Jahren feststellte. Der begünstigende Einfluß, den die Zuckerkrankheit offenbar auf die Entstehung der Nierensklerose ausübt, ist hinsichtlich seines Mechanismus noch gänzlich unklar und soll hier nicht diskutiert werden.

b) *Harnweginfektionen*, für die erfahrungsgemäß der Zuckerkranke besonders disponiert ist, können zu entzündlichen Erkrankungen verschiedenster Art von Nierenbecken und Niere Anlaß geben. — Als wenig bekannt sollen hier noch die als Komplikation der Insulintherapie gelegentlich auftretenden *Haematurien* (*Froment* und *Bachman*) erwähnt werden.

3. *Bedeutung konkomitierender Nierenaffektionen für den Diabetes.*

a) *Die Nierenschwelle für die Zuckerausscheidung* kann durch komplizierende renale Affektionen eine Aenderung erfahren. Meistens handelt es sich dabei um eine Erhöhung der Schwelle mit dem Resultat geringer oder gar fehlender Glykosurie bei hohen Blutzuckerwerten. Die Nierenschwelle kann aber auch unverändert bleiben oder — viel seltener — erniedrigt sein.

b) Ominös ist das *Zusammentreffen von diabetischem Koma und insuffizienter Niere.* Durch die ungenügende renale Ausscheidung der Keton-

körper und wohl auch durch eine verminderte Ammoniakbildung durch die schwerkranke Niere wird die Beseitigung des Koma erschwert, während Azidose und Hypochlorämie der Niere weiteren Schaden beifügen; so kommt es zu einem eigentlichen Circulus vitiosus, zur Ausbildung einer Urämie neben dem diabetischen Koma und damit zu denkbar üblen Aussichten für die Komabehandlung.

Die interkapilläre Glomerulosklerose

Eine besondere Form von „Nephrosklerose" beim Diabetes, die mit ausgedehnten Oedemen von nephrotischem Typus und oft starker Albuminurie einhergeht, wurde schon wiederholt beschrieben (*Naunyn, Fr. v. Müller, Volhard, A. Meyer*). Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre zeigen nun, daß es sich dabei um eine anatomisch und klinisch wohl abgrenzbare Affektion handelt, die mit Recht von der Gruppe der Nephrosklerosen getrennt werden darf.

Histologische Merkmale[1]). 1936 beschrieben *Kimmelstiel* und *Wilson* eine eigenartige primäre Hyalinisierung der Nierenglomeruli, die sie als „interkapilläre Glomerulosklerose" (i.k.Gl.skl.) bezeichneten. Die für dieses anatomische Substrat charakteristischen hyalinen Massen, die nie die Amyloidreaktion geben, pflegen im Zentrum eines Glomerulus oder einer Kapillarschlinge zu liegen. Während *Kimmelstiel* und *Wilson* diese Hyalinose fast in der Gesamtheit der Glomeruli fanden, was auch unserer Beobachtung entspricht (siehe Abb. 1), spricht sich *Allen* mehr für eine herdförmige Erkrankung aus. Möglicherweise handelt es sich bei diesen umschriebenen Prozessen *Allens* um Anfangsstadien der Affektion. Durch die intraglomerulären hyalinen Massen werden die benachbarten Kapillaren komprimiert, so daß ihre Kerne wie die Schichten einer Zwiebel dicht aneinander zu liegen kommen; an einzelnen Stellen können durch Druck der Hyalinkugeln auch Kapillarerweiterungen entstehen. In der oft verdickten Glomeruluskapsel finden sich gelegentlich Lipoidablagerungen.

Die afferenten Arteriolen sind ebenfalls häufig, doch *keineswegs regelmäßig* hyalinisiert, wodurch die hyaline Substanz der Arteriole eine direkte Fortsetzung in diejenige des Glomerulus erfährt. Dabei soll erwähnt werden, daß neben diesen charakteristischen Veränderungen der i.k.Gl.skl. auch ein banaler nephrosklerotischer Prozeß bestehen kann, aber nicht bestehen muß.

Hinsichtlich der Tubuli sind die Folge-(Begleit-?)erscheinungen bei Nephrosklerose und i.k.Gl.skl. die nämlichen (Atrophie,

[1]) Hinsichtlich der histologischen Verhältnisse sei auch auf eine Arbeit von *Fahr* verwiesen, die in Virchows Arch. **309** (1942), 16—33 erschienen ist, uns aber erst nach Abschluß dieser Arbeit zu Gesicht kam.

Herrn Prof. *C. Wegelin* möchte ich für seine freundliche Beratung den besten Dank aussprechen.

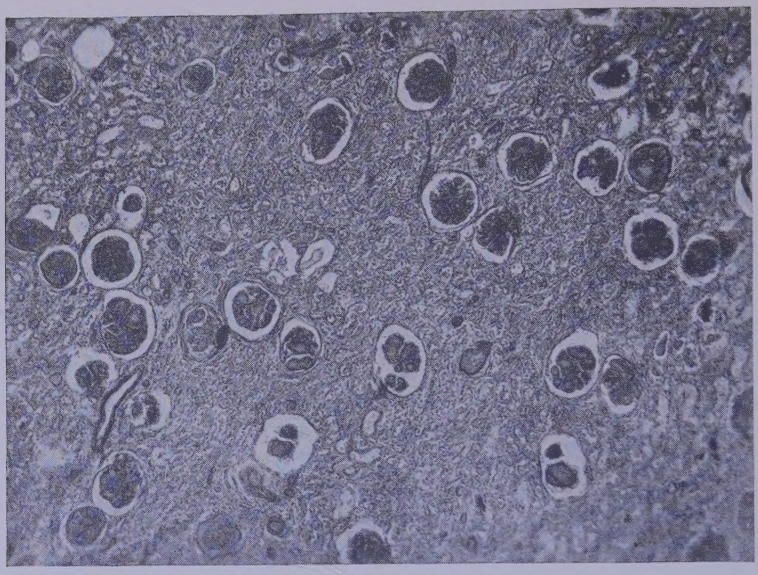

Abb. 1. Fall 1. Hyalinose der Glomeruli. Fast alle Glomeruli sind betroffen. Vergrößerung 40fach.

Niedrigwerden des Epithels oder Erweiterung des Lumens usw.). Die Lipoidablagerungen der i.k.Gl.skl., die übrigens nicht konstant sind, erreichen nie den Grad, der die Lipoidnephrose auszeichnet.

Kimmelstiel und *Wilson* konnten nun feststellen, daß dem anatomischen Substrat der i.k.Gl.skl. im Leben ein ebenso charakteristisches klinisches Syndrom entsprochen hatte, Diabetes mellitus mit Albuminurie, Hypertonie, Oedemen von nephrotischem Typus, und daß die Affektion fast ausschließlich in der Altersschicht jenseits des 40. Lebensjahrs zu finden ist.

Die heute in der Literatur vorliegende Kasuistik betrifft mehr als 35 Fälle mit genauen Angaben über die klinischen und anatomischen Verhältnisse: *Kimmelstiel* 1936 (8 Fälle), *Murakami* 1936 (1 Fall), *Anson* 1938 (8 Fälle), *Hückel* 1938 (1 Fall), *Derow*, *Altschule* und *Schlesinger* 1939 (1 Fall), *Newburger* und *Peters* 1939 (4 mit anatomischem Befund und 5 nur klinische Fälle). 1941 erschienen weitere Arbeiten von *Porter* und *Walker* (8 Fälle mit 6 Sektionen), *Herbut* (9 Fälle mit autoptischem Befund), *Siegal* und *Allen* (mehrere Fälle), *Allen* (histologische Abhandlung) und *Günther* (1 Fall).

Die histologischen Beschreibungen aller Autoren stimmen mit

der von *Kimmelstiel* und *Wilson* gegebenen überein. Abweichend sind in gewissen Punkten nur die Feststellungen von *Allen*, dem wir einläßliche histologische Untersuchungen mit Hilfe verschiedener Färbungen in Serienschnitten verdanken. Während *Kimmelstiel* und *Wilson* in der i.k.Gl.skl. einen degenerativen Vorgang sehen, der sich von demjenigen der Nephrosklerose mehr im Quantitativen als im Qualitativen unterscheidet, so daß sie sich vor manchen schwer klassierbaren Grenzfall gestellt sahen, versucht *Allen* mit einer besonderen Färbetechnik zu zeigen, daß das pathologische Bild der i.k.Gl.skl. von demjenigen der Nephrosklerose grundsätzlich trennbar ist. *Allen* vertritt auch die Auffassung, daß die hyalinen Massen nicht im interkapillären Bindegewebe entstehen, dessen Existenz er als nicht gesichert betrachtet, sondern in der Wand der Kapillaren selbst (intramurale Glomerulosklerose nach *Allen*), und zwar in der subendothelialen Basalmembran, was entschieden gerechtfertigt erscheint.

Fall 1: Frau Ae. Marie, 64 J., Spitaleintritt am 4. Jan. 1940.

Anamnese: Von 8 Geschwistern sollen angeblich zwei an einer Nierenkrankheit gestorben sein. Eine Schwester der Mutter war Diabetikerin und starb mit 55 Jahren. Familienanamnese sonst ohne Belang.

Pat. selber sei bis zu ihrem 47. Lebensjahr nie ernstlich krank gewesen. Damals Hysterektomie wegen Genitaltumor. Seit dieser Zeit häufig krank, mehrmals Pneumonie mit Pleuritis. Mit 53 Jahren erste Feststellung einer Glykosurie. Befolgt eine wenig strenge Diät. Nie Insulin, vorübergehend Synthalin. Seit mehreren Jahren starke Abnahme des Visus und Kopfschmerzen. Feststellung eines grauen Stars. Arbeitsdyspnoe mit abendlichen Fuß- und Unterschenkelödemen seit einem Jahr. Starke Gewichtsabnahme. Kein Alkohol-, kein Tabakabusus.

Status: Mittelgroße, korpulente Frau. Haut blaß mit schmutziger Verfärbung der belichteten Körperstellen. Keine Zyanose. Prätibiales und Knöchelödem.

Temperaturen normal. Senkungsreaktion 73 mm/1. Std. Kopf- und Halsorgane normal, abgesehen von den kleinen, adhärenten Tonsillen mit eitrigen Pfröpfen. Kleine Struma.

Augenbefund (Augenklinik, Prof. *Goldmann*): Visus rechts Finger 50 cm, links 5 m. Rechts fast reife Cataracta senilis. Links Cataracta incipiens. Fundus: Papille etwas unscharf begrenzt. Arterien eng, ungleich kalibriert, noch keine Silberdrahtarterien, Venen erweitert und teilweise geschlängelt. In der Umgebung der Papille und in der Maculagegend Oedem, grobfleckige und feinere, alte und frische Blutungen. Ueber den ganzen Fundus verteilt weiße Herde, die in Papillennähe o.s. grobfleckig und wattig, sonst meist schon älter sind. Netzhautarteriendruck 65 mm Hg. Diagnose: Retinitis hypertonica. Pat. befand sich seit einigen Jahren in der regelmäßigen Kontrolle der Augenklinik, dabei wurde zuerst das Bild einer Retinitis diabetica mit hypertonischem Einschlag festgestellt. Allmählich Uebergehen des diabetischen in ein hypertonisches Fundusbild, das jetzt ganz vorherrscht.

Lungen: Normal außer Basiskatarrh und kleinem Erguß im rechten Sinus. Herz im Röntgenbild stark nach links vergrößert, ausgesprochene

Aortensklerose (Kalkplatten im Aortenbogen). Systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen mit Maximum an der Spitze. Blutdruck 280/90, Puls regelmäßig, zwischen 70 und 90. Ekg normal.

Abdomen: Leber überragt den Rippenbogen handbreit in der Mediokklavikularlinie; keine Druckempfindlichkeit, normale Konsistenz. Milz nicht palpabel. Hypazidität des Magens. Extremitäten o. B. Nervensystem normal, abgesehen von fehlenden Bauchdecken- und Achillessehnenreflexen.

Urin: 1021. Albumen ++. Frei von Zucker, Azeton, Urobilin und Urobilinogen. Sediment: Einige Erythrozyten und granulierte und hyaline Zylinder pro Gesichtsfeld.

Blut: Hglb. 64%. Rote 3,300,000. Färbeindex 0,9. Leukozyten 8400, davon Baso. 0,5, Neutro. 79,5, Lympho. 16,5 und Mono. 3,5%.

Typische diabetische Belastungskurve (54 g Glukose):

Nüchtern:	124 mg%	
	nach	10 Min. 149 mg%
	nach	30 Min. 196 mg%
	nach	60 Min. 234 mg%
	nach	90 Min. 251 mg%
	nach	120 Min. 243 mg%
	nach	150 Min. 194 mg%
	nach	180 Min. 171 mg%
Nüchtern-Blutzuckerwerte:	maximal	150 mg%
	minimal	89 mg%.

Serumwerte: Harnstoff: 69 mg%. Harnsäure: 5,0 mg%. NaCl: 585 mg%. Indikan: 0,128 mg%. Eiweiß: 6,45%. Albumin/Globulin-Quotient 55/45.

Verlauf: Der Diabetes zeigte einen benignen Charakter und blieb bei einer Kost, die täglich 130 g Kohlehydrat bei 1200—1300 Kal. betrug, aglykosurisch (Erhöhung der Nierenschwelle durch die renale Affektion). Häufig stellten sich pressorische Krisen (Blutdruck bis 280/120) und Perioden von Vorhofflimmern ein. Allmähliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes: Ausdehnung der Oedeme auf den Beckengürtel und die oberen Extremitäten, Wachsen des rechtsseitigen Pleuraergusses (Rivalta +, spez. Gew. 1014—1018, bakteriologisch steril), Auftreten von Phlebitiden an den unteren Extremitäten. Im spärlichen Sputum nie Tuberkelbazillen. Exitus am 28. Juli 1941 nach wochenlangem hektischem Fieber.

Klinische Diagnose: Benigner Altersdiabetes mit nephrotisch-hypertonischem Syndrom (interkapilläre Glomerulosklerose).

Sektionsbefund (gekürzt, Path. Institut, Prof. *C. Wegelin*): Miliartuberkulose der Lungen, der Nieren, der Nebennieren, der Milz, der Pleura und der Leber. Peritonitis tuberculosa, käsige Tuberkulose der bronchialen, zervikalen, mediastinalen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Rechtsseitige Pleuritis serofibrinosa. Arteriolosklerose des Pankreas. Exzentrische Herzhypertrophie (Gewicht 375 g). Klappensklerose. Arteriosklerose. Struma nodosa colloides et parenchymatosa. Thrombose beider Venae femorales. Verfettung der Nieren und der Leber. Arteriolosklerotische Schrumpfniere, Glomerulosclerosis intercapillaris.

Histologischer Befund: Pankreas: Normaler Läppchenbau. Mäßig viele, eher kleine Inseln mit mäßiger Verfettung. Auch das übrige Drüsengewebe ist hie und da leicht verfettet. Intima der Arteriolen meist stark hyalin verdickt und verfettet. Intima und Media der mittleren Arterien leicht verdickt. Interstitium hie und da etwas vermehrt.

Zusammenstellung der Laboratoriumsbefunde

Datum	Albuminurie Durchschnitt von 7 Tagen	Blutharnstoff mg%	Bluteiweiß %	Hämoglobin %	Cholesterin mg%
6. 1. 1941	13‰	70	6,4 (55/45)	64	
23. 1.	14‰		4,3		246
31. 1.	14‰	43			
20. 2.	9‰	48		71	
14. 3.	8‰	120			
27. 3.	5‰	48			
8. 4.	3‰	53	5,8	65	166
26. 4.	9‰	60	4,6	68	150
9. 5.	13‰	48			
26. 5.	5‰	57	5,8 (30/70)	58	166
9. 7.	3‰		5,8 (40/60)	75	
21. 7.	3‰	104	4,8		

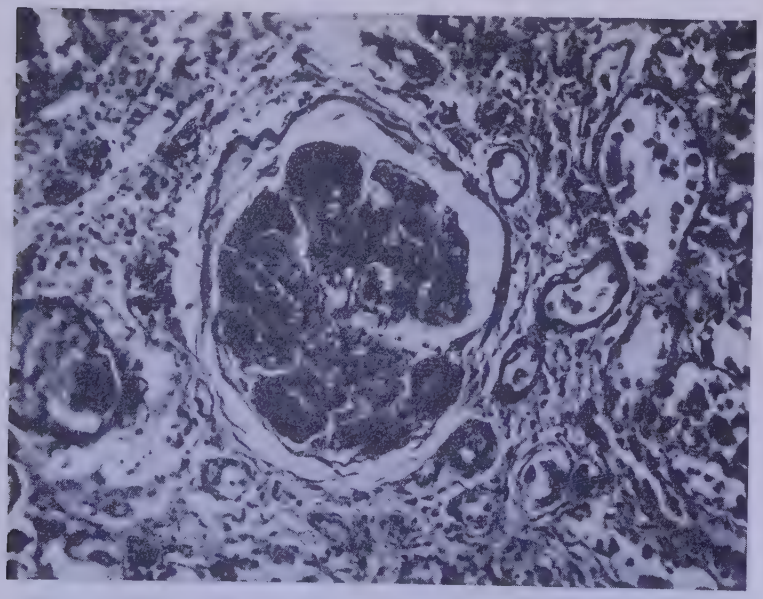

Abb. 2. Fall 1. Hyaline Ablagerungen in einem Glomerulus. Verdickung der Membranae propriae der Harnkanälchen. Azanfärbung. Vergrößerung 200fach.

Nieren (siehe Abb. 1, 2, 3): Die Glomeruli sind häufig ziemlich groß, fast alle mehr oder weniger stark hyalin degeneriert, wobei sich oft kugelige Ablagerungen von hyalinen Schollen zwischen den einzelnen Schlingen, außerhalb des Endothels zeigen. Kapillaren der angrenzenden Schlingen sind oft nach außen geschoben, wobei deren Endothelien sich zwiebelschalenartig um die hyaline kugelige Masse anordnen. An anderen Stellen greift die Hyalinisierung auf die Kapillaren selbst über, wobei im Hyalin Endothelien eingeschlossen bleiben. Lumen verschlossen. Amyloidreaktion negativ. Die Kapsel ist intakt oder leicht oder stark verdickt. Der Epithelbelag scheint durch die hyaline Ablagerung nach innen abgehoben zu werden. In diesem Hyalin sind hie und da noch längliche Bindegewebsherde enthalten. Der Kapselraum wird entsprechend der Verdickung der Bowmanschen Kapsel mehr oder weniger stark eingeengt. An anderen Stellen ist der Glomerulus samt Kapsel völlig hyalin degeneriert, wobei aber oft noch einzelne runde Bezirke von Hyalin zu erkennen sind und das Kapselhyalin sich nicht gegen das Hyalin des Glomerulus abgrenzen läßt. Die Tubuli sind z. T. zerstört, z. T. leicht bis stark atrophisch mit pyknotischen Kernen, hie und da desquamiert, oft mit hyalinen Membranae propriae, oft postmortal nekrotisch, hie und da leicht feintropfig verfettet. Im Lumen selten hyaline Zylinder. Das Interstitium ist oft bindegewebig verdickt, oft lymphozytär infiltriert. Die Arteriolen und Vasa afferentia zeigen eine sehr stark hyalin verdickte und verfettete Intima mit oft stark verengtem Lumen. Die mittleren Arterien besitzen eine stark verdickte Intima und Media. Beide Schichten nur sehr leicht verfettet. Ferner hie

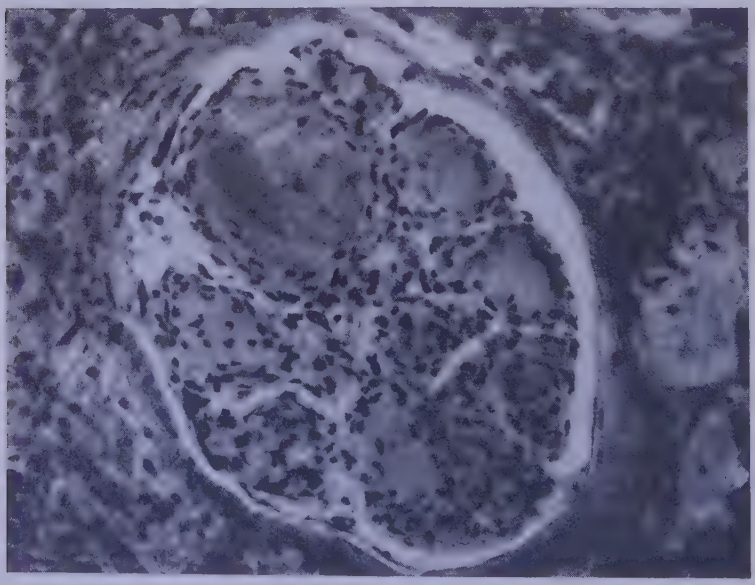

Abb. 3. Fall 1. Kugelförmige Hyalinablagerung in einem Glomerulus. Vergrößerung 300fach.

und da submiliare zentral verkäste Knötchen, wenige Epitheloidzellen. In der Peripherie meistens viele Lymphozyten.

Epikrise: 64jähr. Frau mit 10jähr. Glykosurieanamnese leidet seit einem Jahr an starker Albuminurie. Seit mehreren Jahren bestehen Sehstörungen: Cataracta senilis und Augenhintergrundsveränderungen, die zuerst diabetischen, später hypertonischen Charakter aufwiesen. Die klinische Untersuchung ergibt einen sehr benignen Diabetes ohne Glykosurie mit wenig erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (max. 150 mg%), aber ganz typischer diabetischer Glukosebelastungskurve, eine starke Albuminurie mit Hypertonie und pressorischen Krisen, Oedeme mit Hypoproteinämie, leichte Harnstoffretention.

Klinische Diagnose: nephrotisch-hypertonisches Syndrom bei leichtem Altersdiabetes (interkapilläre Glomerulosklerose). Die Sektion zeigt 7 Monate nach Spitaleintritt, neben einer tuberkulösen Peritonitis, käsigen Lymphdrüsentuberkulose und einer terminalen miliaren Tuberkulose und arteriosklerotischen Veränderungen der meisten Organe, hauptsächlich eigenartige Läsionen der Nierenglomeruli mit hyalinen Schollen in den Kapillarschlingen, die den von *Kimmelstiel* und *Wilson* beschriebenen in jeder Hinsicht entsprechen.

Definition und klinisches Bild. Dem histologischen Befund der i.k.Gl.skl. entspricht, wie *Kimmelstiel* und *Wilson* schon in ihrer ersten Publikation und wie auch alle spätern Autoren (*Herbut, Newburger* und *Peters, Siegal* und *Allen* u. a.) feststellten, im vorgeschrittenen Stadium das scharf umrissene klinische Bild eines (oft leichten) Diabetes mit Albuminurie, Hypertonie und Oedemen von nephrotischem Typus. Wesentliches anatomisches Substrat des Kimmelstiel-Syndromes ist eine eigenartige primäre Hyalinisierung der Glomeruli, die je nach Grad und Ausdehnung entweder klinisch stumm bleiben kann (siehe *Siegal* und *Allen*), oder aber zu den üblichen Erscheinungen glomerulärer Erkrankung führt, zu arterieller Hypertonie mit ihren Folgen am Kreislaufapparat (Herz, Netzhaut) und zur Niereninsuffizienz. Der nephrotische Symptomenkomplex (Hypoproteinämie und Oedeme) ist als koordiniert oder subordiniert dem glomerulären Prozeß zugeordnet zu betrachten, entsprechend den Verhältnissen bei der diffusen Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag; in beiden Fällen ist der Mechanismus, dem die nephrotischen Zeichen ihre Entstehung verdanken, noch ganz unklar. Wir verweisen hinsichtlich dieser Fragen auf die jüngst erschienene aufschlußreiche Arbeit von *Nonnenbruch* über das nephrotische Syndrom. Die Verbindung eines sklerotischen Prozesses an den Nierengefäßen mit Nephrosezeichen ist allerdings ganz ungewöhnlich, da eine entsprechende Kombination bei der Nephrosklerose nie beobachtet wird (*Volhard*).

Wenn im folgenden die klinischen Zeichen an Hand der vorliegenden Kasuistik und unserer eigenen Feststellungen skizziert werden sollen, so ist darauf aufmerksam zu machen, daß die große

Mehrzahl der publizierten Fälle zur Sektion gelangt ist, und daß damit Beobachtungen, die nur eine klinische Aehnlichkeit mit der i.k.Gl.skl. aufweisen, ohne ihr nach Wesen und histologischem Bild zu entsprechen, mehrheitlich ausgeschlossen sein dürften.

a) *Diabetes.* Eine Zuckerkrankheit, bei der es sich meistens um leichtere Formen handelt, die der Insulinbehandlung in der Regel nicht bedürfen, besteht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Im allgemeinen ist in zeitlicher Hinsicht die Zuckerkrankheit das erste Symptom, nur in 2 Fällen von *Siegal* und *Allen*, in denen übrigens über die histologische Kontrolle nicht berichtet wird, wurde die Glykosurie erst einige Monate nach dem Erscheinen der Nierenerkrankung festgestellt.

Die renale Komponente des Syndroms kann zu einer Erhöhung der Nierenschwelle für die Zuckerausscheidung führen, so daß ein Mißverhältnis zwischen Harn- und Blutzuckerwerten sich ergibt. Es kann auch die Glykosurie periodisch verschwinden, wie in unserem Falle; *daraus ergibt sich die diagnostische Forderung, bei Vorliegen eines nephrotisch-hypertonischen Syndromes auch bei fehlender Zuckerausscheidung nach der Existenz eines maskierten Diabetes zu forschen* (Blutzuckerbestimmung, Glukosebelastungsprobe). Entsprechend dem benignen Charakter des hier vorliegenden Diabetes wird eine progrediente Verschlimmerung der Stoffwechsellage im allgemeinen vermißt.

b) *Zeichen des glomerulären Prozesses.* Ebenso konstant wie der Diabetes findet sich die *Albuminurie*, die erhebliche Grade (mehrere $^0/_{00}$) erreichen kann und sich selten nur in Spuren findet. Wir selbst konnten maximal $26^0/_{00}$ feststellen. Nach *Newburger* und *Peters* soll die Albuminurie präletal zunehmen. Trotz des oft sehr erheblichen Grades dieser Eiweißausscheidung ist diese wegen des Prävalierens des glomerulären Prozesses über die sehr unterschiedlich ausgeprägten Tubulusveränderungen als glomerulär bedingt aufzufassen. Im Harnsediment können neben dem üblichen Erythrozyten- und Zylinderbefund nach *Derow*, *Altschule* und *Schlesinger* gelegentlich auch doppelbrechende Substanzen nachgewiesen werden. Die Zeichen kompensierter und dekompensierter Niereninsuffizienz können sich in allen Uebergängen bis zur Urämie finden, sofern es bei dieser doch wohl primär herdförmigen Glomeruluserkrankung zu einer ausgedehnten Verödung der Knäuelgefäße kommt.

Obwohl die *Hypertonie*, welche systolische Werte über 200 mm Hg erreichen kann, zu den Kardinalsymptomen der i.k.Gl.skl. gehört, so wird sie doch ab und zu vermißt. Es ist allerdings möglich, daß ein anfänglich erhöhter Blutdruck durch begleitende kachektisierende Leiden (Tbc, Karzinom), oder infolge

sekundärer Herzinsuffizienz einen Abfall erfährt, und es ist auch zu berücksichtigen, daß die Hypertonie sich erst allmählich etablieren kann mit dem Untergang einer genügenden Anzahl von Glomeruli, oder daß sie entsprechend den Verhältnissen bei der seltenen anhypertonischen diffusen Nephritis aus besonderen (konstitutionellen?) Gegebenheiten des Einzelfalles einmal ganz ausbleiben kann[2]). Das vorgeschrittene Lebensalter, in dem das Kimmelstiel-Syndrom sich findet, läßt natürlich auch annehmen, daß eine vaskulär bedingte Hypertonie in manchem Falle schon vor dem Auftreten der Glomerulosklerose bestanden hat. Die bisher festgestellten Herzgewichte (in unserem Falle 375 g) sollen nach *Porter* und *Walker* allerdings gegen ein generell langes Vorbestehen der Hypertonie sprechen[3]). Häufige pressorische Krisen, wie wir sie beobachten konnten, wurden in der bisherigen Kasuistik nicht angeführt.

Zu den konstanten Symptomen gehören auch die *Augenhintergrundsveränderungen*, die durchwegs einen schweren Charakter aufweisen. Es handelt sich um arteriosklerotische Prozesse, die manchmal von Haemorrhagien und Exsudatbildung begleitet sind. Eine Analogie mit den Veränderungen der malignen Hypertonie wurde nur von *Newburger* und *Peters* angenommen, während *Siegal* und *Allen* auf das häufige Zusammentreffen von hypertonischer mit diabetischer Retinitis hinweisen. Die erstere soll ausgesprochener sein als bei der benignen Hypertonie und ungefähr dem Befund bei chronischer Glomerulonephritis entsprechen (*Siegal* und *Allen*).

Interessant in dieser Hinsicht sind die Verhältnisse unseres Falles: zuerst Bestehen einer diabetischen Retinitis, später vollständige Maskierung derselben durch hypertonische Veränderungen. — *Newburger* und *Peters* fanden eine Katarakt in 3 Fällen. Sie war mit den Kriterien des senilen Typus auch bei unserer Pat. vorhanden.

c) *Nephrotische Zeichen. Oedeme* finden sich im Material der verschiedenen Autoren in 70—100% erwähnt. Anfänglich meistens nur an den unteren Extremitäten lokalisiert, breiten sie sich später auf den Oberkörper aus und nehmen damit eindeutig nephrotischen Charakter an; entsprechen die Oedeme der i.k.Gl.skl. im allge-

[2]) *Fahr* (l. c.) nimmt zwar an, daß die i.k. Gl.skl. wegen ihres herdförmigen Charakters ebensowenig zu Blutdrucksteigerungen führt wie die in Narben übergehende embolische Herdnephritis. Dazu ist jedoch zu bemerken, daß nach den Erfahrungen von *Kimmelstiel* und *Wilson* und wie auch unsere Abb. 1 zeigt, schließlich fast alle Glomeruli betroffen sein können, so daß die Möglichkeit einer Hypertonie durchaus gegeben ist.

[3]) In der Arbeit von *Fahr* (l. c.) finden sich sehr hohe Herzgewichte angegeben!

meinen den Verhältnissen der Nephrose, so ist doch im Einzelfall wegen des konkomitierenden Hochdruckes oder einer begleitenden Koronarsklerose auch eine gemischt nephrotisch-kardiale Genese in Erwägung zu ziehen. Der nephrotische Charakter dieser Anasarka ist durch die sozusagen stets vorhandene *Hypoproteinämie* erwiesen. Werte unter 6% für das Gesamteiweiß mit Umkehr oder Linksverschiebung im Albumin-Globulin-Quotienten sind die Regel und werden auch in der ödemfreien Phase gefunden. Dabei ist die Frage immer noch umstritten, ob die Hypoproteinämie durch mangelhafte Eiweißzufuhr und besonders durch die großen Eiweißverluste im Harn (*Newburger* und *Peters* u. a.) zustande kommt, oder aber durch eine Störung in der Regeneration der Bluteiweißkörper, für die sich *Lichtwitz* und auch *Nonnenbruch* mit einleuchtenden Argumenten eingesetzt haben.

Die *Hypercholesterinämie*, die bei der Lipoidnephrose konstant vorliegt, wird auch in dem Kimmelstiel-Syndrom sehr oft, doch nicht immer gefunden und kann hohe Werte erreichen (bis 800 mg%). In unserer Beobachtung bestand sie nur anfänglich in geringem Grade (246 mg%), um später in normale Werte überzugehen.

Unter den *akzessorischen Symptomen* sind Herzschädigungen durch Koronarsklerose oder Hypertonus bewirkt, als besonders häufig hervorzuheben.

Arteriosklerosebedingte Krankheitszeichen (Apoplexie, Extremitätengangrän usw.) ergeben sich aus der Altersschicht, in der sich die i.k.Gl.skl. findet und aus der Begünstigung, die degenerative Gefäßerkrankungen durch den Diabetes erfahren.

Die neuritischen Symptome, besonders an den unteren Extremitäten beobachtet, verdanken ihre Entstehung entweder dem Diabetes oder einer ungenügenden Blutversorgung des Gewebes bei Sklerose der Extremitätenarterien oder beiden Faktoren zusammen.

Eine hypochrome Anämie wird oft erwähnt (60% in unserem Fall), erreicht aber höhere Grade nur bei Niereninsuffizienz.

Krankheitsverlauf und Prognose. Nach allen bisherigen Feststellungen tritt die i.k.Gl.skl. mit wenigen Ausnahmen erst nach dem 40. Lebensjahr in Erscheinung und auch der Diabetes ist nur in wenigen Fällen vor diesem Zeitpunkt nachgewiesen worden.

Da die initialen Erscheinungen, leichte Glykosurie und Albuminurie, keine subjektiven Symptome zu machen pflegen und eine ärztliche Beobachtung meist erst später einsetzen wird, sind die Anfangsstadien der i.k.Gl.skl. schwer zu überblicken. Ist aber einmal das Vollbild der Krankheit erreicht, so ist der Verlauf der Affektion nach allgemeiner Beobachtung ein rascher; der Tod erfolgt in der Regel spätestens 2—3 Jahre nach gestellter Diagnose

als Folge der glomerulären Erkrankung, an Herzinsuffizienz, Urämie oder Apoplexie. Von *Newburger* und *Peters* ist der maligne Charakter der Hypertonie in mehreren ihrer Fälle hervorgehoben worden.

Differentialdiagnose. a) *Klinisch.* Da das Syndrom von Kimmelstiel und Wilson in den Rahmen der Zuckerkrankheit fällt, sind der klinischen Differentialdiagnose a priori enge Grenzen gezogen. Anlaß zu einer Verwechslung mit dem Vollbild der i.k.Gl.skl. wird in erster Linie die chronische Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag bei Diabetes geben können. Die Unterscheidung kann sehr schwer oder unmöglich werden, sofern nicht eindeutige Angaben über eine vorausgehende akute Glomerulonephritis zur Verfügung stehen. Im Zweifelfall wird ein Lebensalter von mehr als 40 Jahren und der leichte Grad des Diabetes eher für die i.k.Gl.skl. sprechen.

Schwierigkeiten der Unterscheidung können sich auch gegenüber langdauernder kachektisierender Herzinsuffizienz beim hypertonischen Diabetiker ergeben, da es hier in späteren Entwicklungsstadien zu Hypoproteinämie und nephrotischen Symptomen kommen kann. Die anamnestische Feststellung der primären Herzaffektion wird die Diagnose oft ermöglichen.

Lipoid- und Amyloidnephrose sollten ohne Schwierigkeit auszuschließen sein. Der ersteren, vorwiegend bei Jugendlichen auftretend, fehlen Blutdruckerhöhung und Fundusveränderungen; auf die Amyloidnephrose werden ihre besonderen ätiologischen Faktoren hinweisen, auch ihre Lokalisation an anderen Organen, sowie das Resultat der Bennholdschen Kongorotprobe.

Die nachfolgenden Beobachtungen sind Beispiele für die nur klinische Diagnose eines Kimmelstiel-Syndromes (ohne Sektionsbefund), die naturgemäß mit einem gewissen Unsicherheitsfaktor belastet sind.

Fall 2: Frau Bö. Klara, 54 J. 1 Bruder an Tbc gestorben, eine Tochter an Spondylitis tbc erkrankt, 1 Schwester leidet ebenfalls an Diabetes, 2 andere Schwestern an Hypertonie. Pat. selbst hatte früher Pleuritis. Seit 4 Jahren Diabetes mit Sehstörungen; Diät, Insulinbehandlung (kleine Dosen).

Spitaleintritt 1941. Mäßiger Allgemeinzustand, zeitweise Beinödem, Gesicht gedunsen. Blutdruck 220/110. Hglb.: 92%. Herz o. B. Albuminurie bis 4‰. Glykosurie bis 30 g/24 Std. Blutzucker bis 289 mg%. Serumwerte: Harnstoff: 48 mg%, Proteine 5,19%, Albumin 3,3, Globulin 1,8%, Cholesterin 391 mg%. Bei 130 g KH und kleiner Insulindosierung zuckerfrei.

Augenhintergrund: Retinitis diabetica. Glaskörperblutungen.

Diagnose: Mittelschwere Form von Diabetes. Die Nephropathie mit starker Albuminurie, Hypertonie und nephrotischen Zeichen (Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie, Oedeme, für die eine kardiale Genese

nicht in Betracht fällt) weisen mit Wahrscheinlichkeit auf ein Kimmelstiel-Syndrom mit i.k.Gl.skl. hin.

Fall 3: Frau Mar. Rose, 45 J. Mit 40 Jahren Polyurie, Polydipsie, Abmagerung, Diabetes festgestellt.

Spitaleintritt 1939. Schwerer, sehr labiler Diabetes. Blutzucker max. 350 mg%, starke Glykosurie, Azetonurie. Retinitis diabetica, Blutdruck 130/90. Knöchelödem. Serumcholesterin 224 mg%. Insulin 40 E.

Der Blutdruck ist 1941 noch 125/85, steigt 1942 auf 190/115 und bleibt auf dieser Höhe. Im gleichen Jahr treten Oedeme auf, an den Beinen und auch am Gesicht, ohne Herzinsuffizienz, aber mit einer Albuminurie bis 1,2‰. Harnweginfektion mit starker Leukozyturie. Die Retinitis ist nicht mehr rein diabetisch und läßt eine renale Komponente annehmen. Harnstoff im Blut 33 mg%. Eiweiß 7,1%. Alb./Glob. 67/33.

Anfangs 1943: Hglb. 70%. Index 1,0. Leukozyten 10,400 (Harnweginfektion). Harnstoff im Blut 36 mg%. Eiweiß 6,25%. Alb./Glob. 20/80. Takata negativ. SeR. 122/123 mm. Fehlen der Achillessehnenreflexe und Hypästhesie der Unterschenkel.

Diagnose: Diabetes mellitus. Harnweginfektion. Die allmählich sich entwickelnde Nephropathie mit Albuminurie, Hypertonie und nephrotischen Zeichen (Hypoproteinämie mit Linksverschiebung, Hypercholesterinämie, Oedeme von nephrotischem Charakter) läßt ein Kimmelstiel-Syndrom mit i.k.Gl.skl. mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen.

Fall 4: Frau Ha. Lina, geb. 1882. Vater und 9 (sic!) Geschwister an Tuberkulose, ein Kind an Nierenentzündung gestorben. Mit 41 Jahren wegen Cholelithiasis operiert. Mit 42 Jahren und 52 Jahren Apoplexie mit Sprachstörungen, rechte Körperhälfte seither paretisch. Leidet an Diabetes seit dem 52. Lebensjahr. Insulinbehandlung während der ersten 7 Jahre notwendig (12—15 E.), seither nicht mehr.

1. Spitalaufenthalt 1939. Blutdruck 145/80. Retinitis diabetica mit Hypertoniezeichen. Keine Albuminurie.

2. Spitalaufenthalt 1940. Blutdruck 175/85. Albuminurie.

3. Spitalaufenthalt 2. März bis 26. April 1942. Großes Herz, leichte Dyspnoe, keine Oedeme, Pleuratranssudat. Leber groß. Milz palpabel. Blutdruck 200/110. Retinitis diabetica. Hglb. 78%. SeR. 69/90. Im Urin Alb. bis 4,5‰. Kein Zucker. Nach peroraler Traubenzuckerbelastung Blutzucker von 143 mg% nüchtern auf 307 mg% nach 120 Min.; nach 180 Min. 240 mg%, also typische diabetische Kurve. Dabei keine Glykosurie! Im Tagesprofil schwankt der Blutzucker zwischen 142 und 200 mg%.

Im Verlauf der Beobachtung Auftreten von Oedem prätibial und im Gesicht. Bluteiweiß: 6,3%. Albumin 3,3%. Glob. 3,0. Quotient 1,08. Cholesterin 382 mg%. Harnstoff 57 mg%.

4. Aufenthalt 30. Okt. 1942. Reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand. Zeichen von Herzinsuffizienz (Lungen- und Leberstauung, Pleuraergüsse, Oedeme). Lebererkrankung (große höckerige Leber und Milzvergrößerung). Blutdruck 170/115 bis 210/110. Retinitis diabetica mit Hypertoniezeichen. Im Urin Albumen bis 20‰, kein Zucker, spez.Gew. max. 1025. Hglb. 83%. Serumwerte: Harnstoff 52—100 mg%. Eiweiß 5,58%, Alb. 3,7%, Glob. 1,8%. Quotient 2,07. Cholesterin 237 mg%. Takata +.

Progressive Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Auftreten eines neuen Insultes. Weitgehendes Zurückgehen der Oedeme.

Diagnose: Diabetes, bei dem die Glykosurie trotz hoher Blutzuckerwerte mit dem Auftreten einer renalen Komponente verschwindet (Erhöhung der Nierenschwelle). Leberzirrhose wahrscheinlich. Residuen von

Apoplexie. Herzinsuffizienz. Die renalen Zeichen mit Albuminurie, Hypertonie und Nephrosesymptomen könnten einem Kimmelstiel-Syndrom entsprechen: Wahrscheinlicher ist aber eine Stauungsniere und Stauungshochdruck mit nephrotischem Syndrom durch kardiale Kachexie und Leberzirrhose[4]).

b) *Histologisch* hat die Differentialdiagnose hauptsächlich die *extra*kapilläre und die *intra*kapilläre Glomerulonephritis, die Nephrosklerose und die Amyloidose zu berücksichtigen, wobei die letzterwähnte durch die Amyloidreaktionen und die extrakapilläre Glomerulonephritis durch die „halbmondförmige" Zellwucherung der Glomeruluskapsel leicht zu erkennen sind. Große differentialdiagnostische Schwierigkeiten scheint vor allem die *intra*kapilläre Glomerulonephritis zu bereiten. *Kimmelstiel* und *Wilson* vertreten die Auffassung, daß eine intrakapilläre Glomerulonephritis, wenn die Entzündungszeichen und die Verwachsungen der Schlingen mit der Knäuelkapsel fehlen, dagegen aber eine fortgeschrittene Hyalinisierung des interkapillären Gewebes vorliegt, von einer i.k.Gl.skl. kaum zu trennen ist. Nur die Basalmembran der Kapillaren verhält sich in beiden Affektionen verschieden und kann als Unterscheidungsmerkmal meistens verwertet werden, sowie, nach *Allen*, die Struktur der hyalinen Massen, die sich durch besondere Färbungen (hauptsächlich Silberimprägnierung) am besten darstellen läßt und in beiden Krankheiten verschiedene Bilder gibt. Diese besondere Struktur, sowie die besondere Größe der hyalinen Schollen der i.k.Gl.skl. und ihre periphere, unregelmäßige Verteilung im Glomerulus, erlaubt auch die Diagnose gegenüber der Nephrosklerose, bei welcher die hyaline Substanz mehr diffus im Zentrum des Knäuels zu liegen und nicht so große kugelige Massen wie bei der i.k.Gl.skl. zu bilden pflegt.

Entstehungsbedingungen. Wir haben uns vorerst die Frage vorzulegen, ob die Gewebsveränderungen der i.k.Gl.skl. sich ausschließlich bei älteren und alten hypertonischen Diabetikern finden und ob mit diesem anatomischen Substrat auch immer die Zeichen von Nephrose und Hypertonus verbunden sind. Es ist das Verdienst von *Siegal* und *Allen*, diese Verhältnisse an einem großen Sektionsmaterial eingehend geprüft zu haben in Untersuchungen, die hier zusammengefaßt werden sollen:

a) 100 Fälle aller Altersschichten ohne Diabetes und ohne Hypertonie: keine i.k.Gl.skl.

b) 100 Fälle jenseits des 40. Lebensjahres ohne Diabetes, jedoch mit Hypertonie: 1 Fall von i.k.Gl.skl. und klinischen Nephrosezeichen (ferner zufällig, außerhalb dieser Serie, 2 Fälle von i.k.Gl.skl. bei Hypertonikern ohne Diabetes).

---

[4]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Die Autopsie hat seither eine typische interkapilläre Glomerulosklerose ergeben.

c) 105 Fälle von Diabetes über 40 Jahren, davon 60 Fälle ohne Hypertonie und klinische Zeichen einer Nierenerkrankung: 12 Fälle mit i.k. Gl.skl. (klinisch stumm). 27 Fälle mit Hypertonie, aber ohne klinische Zeichen einer Nierenerkrankung: 9 Fälle mit i.k.Gl.skl. 18 Fälle mit mehr oder weniger ausgesprochenem nephrotisch-hypertonischem Syndrom: 14 Fälle mit i.k.Gl.skl.

Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen demnach:

1. daß in sehr seltenen Fällen (b) die histologischen Merkmale der i.k.Gl.skl. — allerdings ohne klinisches Korrelat — bei Hypertonikern ohne Diabetes gefunden wurden. Es besteht nun allerdings die Möglichkeit, daß bei den 3 in Frage stehenden Beobachtungen ein latenter oder durch eine hohe Nierenschwelle maskierter Diabetes vorlag, wie ja auch unser eigener Fall monatelang keinen Zucker ausgeschieden hat[5]). Doch muß nach diesen Untersuchungen damit gerechnet werden, daß die charakteristischen Veränderungen der i.k.Gl.skl. sich ausnahmsweise auch außerhalb des Diabetes finden können.

2. daß die i.k.Gl.skl. bei Diabetikern angetroffen wird, die keine Hypertonie und keine klinischen Zeichen einer Nierenerkrankung oder nur eine Hypertonie aufweisen, daß also das anatomische Substrat — wenigstens in seinen Anfangsstadien, die sich bei Diabetikern jenseits des 40. Jahres nach *Siegal* und *Allen relativ* häufig finden — keine klinisch faßbaren Krankheitszeichen zu verursachen braucht.

3. daß nicht jedem Falle von nephrotisch-hypertonischem Syndrom bei Diabetes das histologische Bild der i.k.Gl.skl. zu Grunde zu liegen braucht. Wie in den Bemerkungen zur Differentialdiagnose schon hervorgehoben wurde, kann das nämliche klinische Bild ja auch durch eine chronische Glomerulonephritis oder eine Amyloidose, gelegentlich einmal durch eine Thrombose der Nierenvene (*Derow*, *Schlesinger*, *Savitz*) bedingt sein. Wenn *Fishberg*, im Gegensatz zu *Volhard*, der das nie gesehen hat, das klinische Syndrom bei ausgedehnten Arterien- und Arteriolenveränderungen der Niere beschreibt, so ist es denkbar, daß ihm in jenem Zeitpunkt die Histologie der i.k.Gl.skl. noch nicht bekannt war[6]).

Zusammenfassend dürfen wir sagen, daß die erwiesene Selten-

[5]) Das gilt auch für die 7 Fälle von i.k.Gl.skl. ohne Diabetes, die *Fahr* (l. c.) neben 23 diabetischen bisher beobachtet hat.

[6]) So findet sich auch im „Précis de Pathologie" von *Roussy*, *Leroux* und *Oberling* (1933) eine Mikrophotographie abgebildet, die in einem Glomerulus, der die Veränderungen bei Nephrosklerose zeigen soll, eine hyaline Masse aufweist, die durchaus den Veränderungen der i.k.Gl.skl. entspricht. Das Fehlen jeglicher Angaben über klinische Daten des Falles erlaubt aber nicht zu schließen, daß es sich hier sicher um eine i.k.Gl.skl. handelt.

heit des Vorkommens von i.k.Gl.skl. bei Nichtzuckerkranken und ihre *relative* Häufigkeit beim Diabetes die Annahme einer ätiologischen Bedeutung des Diabetes für die i.k.Gl.skl. und ihr klinisches Syndrom bestimmt rechtfertigen. *Allen geht in dieser Richtung so weit, daß er in der Feststellung einer i.k.Gl.skl. den Beweis für die prämortale Existenz eines Diabetes anerkennt, den er für verläßlicher hält als alle bisherigen Kriterien.*

Wenn wir den Diabetes mit Recht als ein ätiologisches Moment für die Entstehung der i.k.Gl.skl. anerkennen, so sind wir allerdings über den Mechanismus dieser Einflußnahme nicht aufgeklärt. Die diabetische Stoffwechsellage an sich kann dafür deshalb nicht oder nur in Verbindung mit einem zweiten Faktor, dem höheren Lebensalter (s. unten) in Betracht fallen, weil die i.k.Gl.skl. in der Regel beim leichten Diabetes der vorgerückteren Jahre gefunden wird und nicht bei der schwersten Form der Zuckerkrankheit Jugendlicher. Aus den gleichen Ueberlegungen kann der Insulinbehandlung eine ätiologische Rolle ebenfalls nicht zukommen.

Die denkbare Annahme, daß Diabetes und i.k.Gl.skl. durch analoge Gefäßprozesse in Niere und Pankreas bedingt sein könnten, ist weder durch die Untersuchungen von *Allen*, noch durch unsere Beobachtungen bestätigt worden.

Auch der Hypertonus des sthenischen Altersdiabetes kann eine befriedigende Entstehungserklärung nicht geben, da die Blutdruckerhöhung bei der i.k.Gl.skl., wie erwähnt, nicht immer vorbesteht, sondern oft erst sekundär sich einstellt oder ausnahmsweise gänzlich fehlt.

Unter dem Titel „Zur Frage der diabetischen Nephrose und Polyneuritis" sind 1932 durch *A. Meyer* aus der Staehelinschen Klinik in Basel die Krankengeschichten zweier alter Diabetikerinnen mitgeteilt worden, die an Hypertonie, starker Albuminurie (bis 15, resp. 20‰), Oedemen von nephrotischem Typus, Herzinsuffizienz und ausgedehnten polyneuritischen Störungen litten. In beiden Fällen wurde später zwar eine arteriosklerotische Schrumpfniere anatomisch festgestellt; es ist aber denkbar, daß es sich trotzdem um eine i.k.Gl.skl. bei Diabetes gehandelt hat, die in jenem Zeitpunkt noch nicht beschrieben war. Wegen der nephrotischen Zeichen hatte der Autor ausgedehnte Tubularveränderungen erwartet, die aber nicht gefunden wurden, und deshalb hat er die Möglichkeit einer B_1-Avitaminose erwogen. Der therapeutische Mißerfolg mit B_1 bei einer der beiden Patientinnen wurde auf die Schwere der Nervenveränderungen zurückgeführt. — Das bis heute vorliegende kasuistische Material gibt nun allerdings keinen weiteren Anhaltspunkt für einen Vitaminmangel als ätiologischen Faktor der i.k.Gl.skl.

Auch die ätiologische Rolle einer auf den Diabetes bezogenen Hypercholesterinämie, die beim Kimmelstiel sehr oft, doch nicht regelmäßig angetroffen wird, ist unsicher, da deren Auswirkung nur die großen Gefäße zu betreffen pflegt und nicht die Arteriolen. Allerdings ist *Edwards* der Auffassung, daß bei gleichzeitigem Hypertonus auch die Arteriolen Cholesterinablagerungen aufweisen sollen. In der oft verdickten Glomeruluskapsel der i.k.Gl.skl. finden sich gelegentlich Lipoidablagerungen. Es ist aber zu berücksichtigen, daß der Befund einer Hypercholesterinämie hier gar nicht auf den Diabetes, mit dem sie ja oft verbunden ist, zurückzugehen braucht, sondern daß diese Teilerscheinung des sekundären nephrotischen Symptomenkomplexes sein kann und damit als ätiologischer Faktor außer Betracht fällt.

Schon *Naunyn* war es aufgefallen, daß eine Tuberkulose bei Diabetikern mit „Nephrosklerose" und nephrotischem Syndrom keine Seltenheit bildet. Wenn nun auch die Tuberkulose bei Diabetes nicht mehr so hohe Ziffern erreicht, wie zu *Naunyns* Zeiten, so sind diese doch immer noch erheblich genug und deshalb ist eine zufällige Beziehung der Tuberkulose zur i.k.Gl.skl. viel wahrscheinlicher als eine kausale, für die es schwer wäre, eine Erklärung zu finden.

Dagegen ist dem höheren Lebensalter eine begünstigende Wirkung auf die Entstehung der i.k.Gl.skl. bestimmt zuzusprechen. Ihr Vorkommen unter 40 Jahren ist fast nie beobachtet worden.

Wir kommen damit zum Schluß, daß als gesicherte Faktoren, welche die Entstehung einer i.k.Gl.skl. zu bedingen oder zu begünstigen vermögen, bisher nur die Zuckerkrankheit und das höhere Lebensalter bekannt sind.

Häufigkeit des Kimmelstiel-Syndroms. Wenn wir als Kimmelstiel-Syndrom nur den entsprechenden anatomischen Befund in Verbindung mit den klinischen Zeichen gelten lassen, dann ist sein Vorkommen beim Diabetes als selten zu bezeichnen. Immerhin fanden wir in unserem Diabetesmaterial 1939—1941 (195 Fälle) einen gesicherten Fall und 2 (evtl. 3) Fälle, bei denen die klinische Beobachtung die Diagnose wahrscheinlich macht.

Hinsichtlich der Häufigkeit nur des histologischen Befundes einer i.k.Gl.skl. (Anfangsstadien, klinisch stumme Fälle) zeigen die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher aber noch eine starke Diskrepanz: so hat *Kimmelstiel* seit seiner ersten Publikation 12 neue Fälle unter einem Material von 1500 Autopsien gefunden; *Anson* stellte sie 9mal bei 900, *Herbut* 9mal bei 2500 Sektionen fest. Wenn *Siegal* und *Allen* bei 105 Diabetikern über 40 Jahre einen positiven Befund in 35 Fällen registrierten, so ist dazu zu bemerken, daß die feineren histologischen Kriterien dieser Autoren

sie wohl in manchem Fall eine i.k.Gl.skl. annehmen ließen, wo andere lediglich eine Nephrosklerose gesehen hätten.

In der heute vorliegenden Kasuistik wiegen die Erkrankungen bei Frauen wesentlich vor (26 Frauen, 12 Männer), doch dürfte dieses Ueberwiegen dem häufigeren Vorkommen des Diabetes bei der Frau in dieser Altersschicht einigermaßen entsprechen (nach *Joslin* zwischen 65 und 74 Jahren 100% mehr diabetische Frauen als Männer).

Therapie. Die Diättherapie des Diabetes ist hier erschwert durch die entgegengesetzten Forderungen der renalen Krankheitskomponente (Einschränkung von Eiweiß- und Salzzufuhr). Die wegen der Hypertonie und wegen der Oedeme notwendige Drosselung des Kochsalzgenusses wird beim Kimmelstiel-Syndrom deswegen auf keine Schwierigkeiten stoßen, weil es sich hier meist um leichte Formen der Zuckerkrankheit handelt, während der schwere Diabetes erfahrungsgemäß auf eine ausgiebige Salzzufuhr angewiesen ist und besonders jugendliche Diabetiker einen Salzentzug schwer ertragen. Die Reduktion des Eiweißes in der Kost macht eine große KH-Ration notwendig, von der wir ja wissen, daß sie bei knapper Kalorienbemessung möglich ist, wenn die Fett- und Eiweißmengen relativ niedrig gehalten werden.

Zusammenfassung. 1. Ein kurzer Ueberblick über die Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und Nierenpathologie wird gegeben.

2. Das von *Kimmelstiel* und *Wilson* bei älteren Diabetikern beobachtete nephrotisch-hypertonische Syndrom wird an Hand eigener Beobachtungen sowie der im Schrifttum vorliegenden Angaben einläßlich besprochen. Wesentliches anatomisches Substrat ist eine eigenartige, primäre und selbstständige Hyalinose der Glomeruli, die je nach Grad und Ausdehnung entweder klinisch stumm bleiben kann oder aber zu den üblichen Erscheinungen glomerulärer Erkrankung führt, zu Albuminurie, zu arterieller Hypertonie mit ihren Folgen am Kreislaufapparat und zu Niereninsuffizienz. Der nephrotische Symptomenkomplex (Hypoproteinämie und Oedeme) ist als koordiniert oder subordiniert dem glomerulären Prozeß zugeordnet zu betrachten, entsprechend den Verhältnissen bei der diffusen Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag.

3. Als gesicherter ätiologischer Faktor darf nach heutigem Wissen nur die Zuckerkrankheit in Verbindung mit einem höheren Lebensalter betrachtet werden. Nur ausnahmsweise ist die interkapilläre Glomerulosklerose außerhalb des Diabetes festgestellt worden. Dabei ist es nicht ausgeschlossen, daß auch hier ein latenter oder durch eine erhöhte Nierenschwelle aglykosurischer

Diabetes vorlag. Jedenfalls soll der klinische Befund eines nephrotisch-hypertonischen Syndromes bei älteren Leuten Anlaß geben, nach einer larvierten Zuckerkrankheit zu fahnden, und das Sektionsergebnis einer interkapillären Glomerulosklerose bedeutet ein starkes Verdachtsmoment für die prämortale Existenz eines Diabetes.

4. Auf die üble Prognose des vollentwickelten Kimmelstiel-Syndromes wird hingewiesen.

Allen, Arthur C.: Arch. Path. (Am.) **52,** 33—51 (1941). — *Anson, L. J.:* South. Med. J. (Am.) **31,** 1272 (1938). Zit. nach Siegal und Allen. — *Diamantopoulos, Stam.:* Krkh.forschg. 8, 1, 36—72. — *Derow, H. A., M. D. Altschule* und *M. J. Schlesinger:* New. Engld. J. Med. **221,** 1012 bis 1015 (1939). — *Derow, Schlesinger* und *Savitz:* Arch. int. Med. (Am.) **63,** 626—647 (1939). Zit nach Derow, Altschule und Schlesinger. — *Edwards, A. E.:* New. Engld. J. Med. **221,** 251 (1939). — *Fahr, Th.:* Hdb. d. spez. u. patholog. Anatomie u. Histologie von Henke-Lubarsch. Bd. 6/1. Springer. Berlin 1925; Klin. Wschr. **1941,** 873. — *Falta, W.:* Die Zuckerkrankheit. Urban und Schwarzenberg. Berlin und Wien 1936. — *Fishberg:* Hypertension and Nephritis. Philadelphia 1939. Zit. nach Derow, Altschule und Schlesinger. — *Froment, P.* und *S. Bachman:* Congrès de l'insuffisance rénale d'Evian. Masson et Cie. Paris 1938. — *Gierke, E. v.:* Zit. nach Warren, Sh.: The Pathology of Diabetes mellitus. Baillière, Tindall and Cox. London 1930. — *Günther, W.:* Virchows Arch. **307,** 380—386 (1941). — *Herbut, A. P.:* Arch. Path. (Am.) **31,** 501 (1941). — *Hückel, R.:* Verh. dtsch. path. Ges. **31,** 392 (1938). — *Hueck, W.:* Morphologische Pathologie. Thieme. Leipzig 1937. — *Joslin, E. P.:* The Treatment of Diabetes mellitus. Henry Kimpton. London 1937. — *Kimmelstiel, P.* und *C. Wilson:* Amer. J. Path. **12,** 83 (1936). — *Klestadt, W.:* Zit. nach Lubarsch. — *Labbé, M., Nepveux* und *A. Seligman:* Bull. Soc. méd. Hôp. Par. **1927,** 1127—1136. — *Lichtwitz, L.:* Nephritis. Grune & Stratton. New York 1942. — *Lubarsch, O.:* Hdb. d. spez. u. patholog. Anatomie u. Histologie von Henke-Lubarsch. Bd. VI/1. 1925. — *Murakami:* Tr. Soc. path. jap. **26,** 657 (1936). Zit. nach Allen. — *Meyer, A.:* Z. klin. Med. **122,** 688 (1932). — *Müller, Fr. v.:* zit. nach Volhard. — *Naegeli, O.:* Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Thieme. Leipzig 1937. — *Naunyn:* Der Diabetes mellitus. Hölder. Wien 1906. — *Newburger, R. A.* und *J. P. Peters:* Arch. int. Med. (Am.) **64,** 1252—64 (1939). — *Nonnenbruch, W.:* Klin. Wschr. **21,** 805 (1942). — *Noorden, C. v.* und *I. Isaac:* Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Springer. Berlin 1927. — *Pasteur Vallery-Radot:* Précis de pathologie médicale. T. 5. Masson et Cie. Paris 1927. — *Porter, W. B.* und *H. Walker:* J. amer. med. Assoc. **116,** 459—464 (1941). — *Siegal, S.* und *A. C. Allen:* Amer. J. med. Sci. **1941,** 516. — *Strümpell:* Spezielle Pathologie und Therapie. Vogel. Leipzig 1919. — *Volhard, F.:* Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Hdb. d. inn. Medizin von G. v. Bergmann und R. Stähelin. Bd. VI/2. Springer. Berlin 1931. — *Wilder, R. M.:* Clinical Diabetes mellitus and Hyperinsulinism. W. B. Saunders Company. 1940.

Anmerkung bei der Korrektur: Auf eine kürzlich erschienene sehr einläßliche Arbeit von *O. Spühler* und *H. U. Zollinger*, Zürich, über die „Diabetische Glomerulosklerose" (Dtsch. Arch. klin. Med. **190,** 321—379 [1943]) soll hier noch verwiesen werden.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. *Schüpbach* meinen aufrichtigen Dank ausdrücken für alle Unterstützung, die er mir bei der Abfassung dieser Dissertation angedeihen ließ.